

## VOTO Nº 43/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.904890/2021-12

Expediente nº 0874243/21-1

Trata-se análise do pedido de tratamento excepcional protocolado pela Apsen Farmacêutica S/A referente ao produto rifaximina grânulos para suspensão oral 100mg/5mL solicitando autorização para utilização do medicamento referência internacional Flonorm 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, para condução de estudo de bioequivalência

Área responsável: [GESEF/GGMED](#)

Relator: [Meiruze Sousa Freitas](#)

### 1. RELATÓRIO

Trata-se de solicitação pela empresa Apsen Farmacêutica S.A., de excepcionalidade para realização de estudo de bioequivalência com medicamento de referência internacional.

A empresa Apsen Farmacêutica S.A. solicita autorização para utilização do medicamento referência internacional Flonorm 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, para condução de estudo de bioequivalência com a finalidade de comprovação de segurança e eficácia do medicamento inovador rifaximina 100 mg/5mL grânulo para suspensão oral.

A empresa consultou a Coordenação de Inovação Incremental, em 18/12/2020, por meio do expediente nº 4483342/20-1, sobre a proposta de desenvolvimento clínico para o medicamento inovador rifaximina na forma farmacêutica grânulos para suspensão oral na concentração de 100 mg/5 mL, com as seguintes indicações: para o tratamento de infecções intestinais agudas e crônicas causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativa sensíveis à rifaximina; formas agudas de diarreia; diarreia causada por alteração das bactérias intestinais, por exemplo a diarreia de verão e diarreia do viajante; enterocolite (doenças que afetam o intestino delgado e cólon); prevenção de infecções antes e após cirurgia do trato digestivo; terapia suplementar para hiperamonemia.

A proposta da empresa foi o enquadramento na categoria de Medicamento Inovador - Registro de Medicamento com mesmo insumo farmacêutico ativo (IFA) de Medicamento Novo já registrado, apresentando como prova de segurança e eficácia a condução do estudo de biodisponibilidade relativa, comparando-se o medicamento inovador proposto rifaximina 100 mg/5 mL grânulos para suspensão oral com o mesmo medicamento outrora registrado no Brasil, Xifaxan 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, atualmente

comercializado no México (registro 033M99 SSA) e na Colômbia (registro INVIMA 2019M-012719-R2) sob o nome comercial Flonorm 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, de propriedade da empresa Alfasigma S.P.A, produzido no mesmo endereço de fabricação outrora registrado para o produto Xifaxan 100 mg/5 mL, isto é, na empresa Alfa Wassermann S.P.A.

A Coordenação de Inovação Incremental se manifestou contrária à proposta da empresa, considerando que o produto proposto deve ser enquadrado na categoria de registro de nova forma farmacêutica no país (código de assunto 1456), nos termos da Seção III do Capítulo V da Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, uma vez que já há um registro vigente para a rifaximina em comprimidos revestidos (processo 25351.759582/2015-70), e ainda, por não haver previsibilidade regulatória para o uso de comparador internacional na condução de estudos de biodisponibilidade relativa para o registro de medicamentos inovadores, devendo esse pleito ser objeto de excepcionalidade.

Assim sendo, a empresa Apsen Farmacêutica S.A, solicita autorização excepcional para a utilização do comparador internacional para a condução do estudo de biodisponibilidade relativa como prova principal de segurança e eficácia para subsidiar o registro do produto rifaximina grânulos para suspensão oral 100mg/5mL.

Importante ressaltar que a empresa Biolab Sanus Farmacêutica Ltda é detentora do registro do medicamento Xifaxan (rifaximina), comprimido revestido de 550 mg. A forma farmacêutica grânulos para suspensão oral já teve registro concedido pela Anvisa e foi cancelado em 09/11/2015 a pedido da empresa por falta de interesse na comercialização. Tal produto é atualmente comercializado no México (registro 033M99 SSA) e na Colômbia (registro INVIMA 2019M-012719-R2) sob o nome comercial Flonorm 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, de propriedade da empresa Alfasigma S.P.A, produzido no mesmo endereço de fabricação anteriormente registrado pela Anvisa para o produto Xifaxan 100 mg/5 mL, isto é, na empresa Alfa Wassermann S.P.A.

## 2. ANÁLISE

Relatada a situação que motivou a solicitação de excepcionalidade para autorização da utilização do comparador internacional para a condução do estudo de biodisponibilidade relativa como prova principal de segurança e eficácia para subsidiar o registro do produto rifaximina grânulos para suspensão oral 100mg/5mL.

Esclareço que com a ausência no mercado nacional de um possível comparador a ser utilizado no ensaio de bioequivalência para o produto Rifamixina grânulos para suspensão oral 100mg/5mL, a alternativa plausível para a condução desse estudo é a aquisição de um medicamento de referência em território internacional, estratégia que tem sido utilizada para a adequação de medicamentos de referência em avaliação e similares únicos de mercado já registrados, que não foram adequados pela RDC 134/2003.

De acordo com o informado pela empresa, foi sugerido a aquisição do produto comercializado no México (registro 033M99 SSA) ou na Colômbia (registro INVIMA 2019M-012719-R2) sob o nome comercial Flonorm 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, de propriedade da empresa Alfasigma S.P.A, produzido no mesmo endereço de fabricação outrora registrado para o produto Xifaxan 100 mg/5 mL, isto é, na empresa Alfa Wassermann S.P.A. – Alanno – Itália.

Considerando que o comparador internacional proposto, Flonorm 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, de propriedade da empresa Alfasigma S.P.A, produzido pela empresa Alfa Wassermann S.P.A., já foi objeto de avaliação pela Anvisa, tendo sido

registrado em 15/09/2014 sob o nome comercial de Xifaxan, na forma 100MG/5ML grânulos para suspensão oral, e, no momento do registro foram avaliadas as provas de segurança e eficácia apresentadas por meio de estudos.

As indicações terapêuticas aprovadas no momento do registro do medicamento Xifaxan grânulos para suspensão oral foram: “tratamento de doenças gastrintestinais causadas por bactérias sensíveis à rifaximina, como infecções gastrintestinais agudas, diarreia do viajante, colite associada a antibiótico, diarreia associada ao *Clostridium difficile*, doença gastrintestinal com supercrescimento bacteriano, encefalopatia hepática decorrente de infecção bacteriana intestinal, doença diverticular do cólon não complicada e sintomática, doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa crônica inespecífica e Doença de Crohn), redução dos sintomas causados por supercrescimento bacteriano intestinal na Síndrome do Intestino Irritável e profilaxia pré e pós-operatório de complicações causadas por infecções em cirurgia gastrintestinal”.

Considerando que a empresa Alfa Wassermann S.P.A, incorporada pelo grupo Alfasigma S.P.A possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação válido, devidamente publicado pela Resolução RE 2740 de 07/10/2019.

Considerando que o medicamento Xifaxan na forma de grânulos para suspensão oral não está mais disponível no mercado nacional.

O pedido de excepcionalidade se justifica pelo fato de não haver previsão na resolução RDC nº 35 de 2012, já que está disposto no Art. 8º da referida resolução, que os medicamentos de referência devem ser adquiridos em território nacional, conforme transcrito abaixo:

*Art. 8º Para a realização das provas de equivalência farmacêutica e bioequivalência / biodisponibilidade relativa, os medicamentos de referência deverão ser adquiridos em território nacional, salvo se forem atendidos os requisitos do art 9º, garantindo-se sua identificação através de notas fiscais que discriminem o número de lote e outras formas de controle. (grifo nosso).*

Destaca-se também que, neste caso específico, a ausência de um medicamento de referência no território nacional se dá apenas pelo fato ocorrido da ausência de interesse comercial da empresa Biolab em manter o registro do medicamento Xifaxan na forma de grânulos para suspensão oral.

Considerando o princípio de que os ensaios clínicos são necessários para se descobrir novas respostas terapêuticas às doenças e, no sentido de se evitar a duplicação de trabalhos, expondo pacientes à ensaios clínicos em que a resposta terapêutica já foi devidamente estabelecida, o presente pedido de excepcionalidade é plenamente justificável.

Sendo esta a análise do pleito em questão.

### 3. VOTO

Por todo exposto, **Voto pela APROVAÇÃO** da utilização do medicamento referência internacional Flonorm 100 mg/5 mL grânulo para suspensão oral, para condução de estudo de bioequivalência com a finalidade de comprovação de segurança e eficácia do medicamento inovador rifaximina 100 mg/5mL grânulo para suspensão oral, desde que sejam extrapoladas apenas as indicações anteriormente aprovadas pela Anvisa para o medicamento Xifaxan grânulos para suspensão oral.

**Dessa forma, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a deliberação pela Diretoria Colegiada.**



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 08/03/2021, às 17:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **1357800** e o código CRC **3C18813E**.

---

**Referência:** Processo nº 25351.904890/2021-12

SEI nº 1357800